

JP98/05 34

09 / PCT/JP 98/05391  
01.12.98 7

日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D	22 JAN 1999
WIPO	PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1997年12月 5日

出願番号  
Application Number:

平成 9年特許願第350157号

出願人  
Applicant(s):

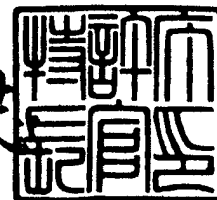
メルシャン株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1999年 1月 8日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平10-3103833

特平 9-350157

【書類名】 特許願  
【整理番号】 9711060  
【提出日】 平成 9年12月 5日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07H 15/252  
【発明の名称】 結晶質アントラサイクリン抗生物質およびその製造方法  
【請求項の数】 4

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県藤沢市湘南台 4-27-11 ヴィラハイツ湘南  
台 203

【氏名】 城道 修

【発明者】

【住所又は居所】 熊本県八代市三楽町 3-14

【氏名】 中村 清知

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県綾瀬市吉岡 1782-10

【氏名】 吉岡 武男

【特許出願人】

【識別番号】 000001915

【氏名又は名称】 メルシャン株式会社

【代理人】

【識別番号】 100060782

【弁理士】

【氏名又は名称】 小田島 平吉

【電話番号】 03-3585-2256

【代理人】

【識別番号】 100094293

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤井 幸喜

特平 9-350157

【電話番号】 03-3585-2256

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 019666

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9403068

特平 9-350157

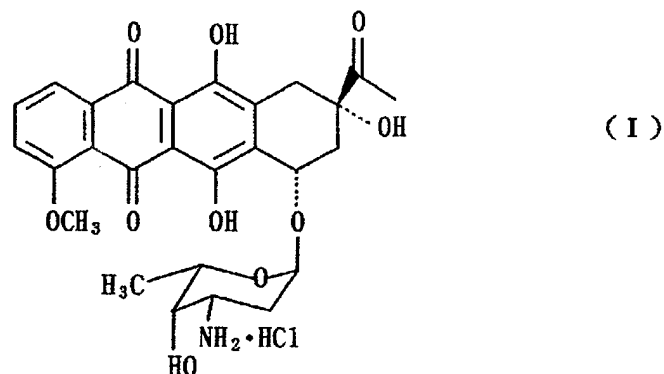
【書類名】 明細書

【発明の名称】 結晶質アントラサイクリン抗生物質およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式 (I)

【化1】



で表されるアントラサイクリン抗生物質の結晶質であって、X線粉末回析法により測定した場合の特徴的な $2\theta$ 値(°)として、少なくとも

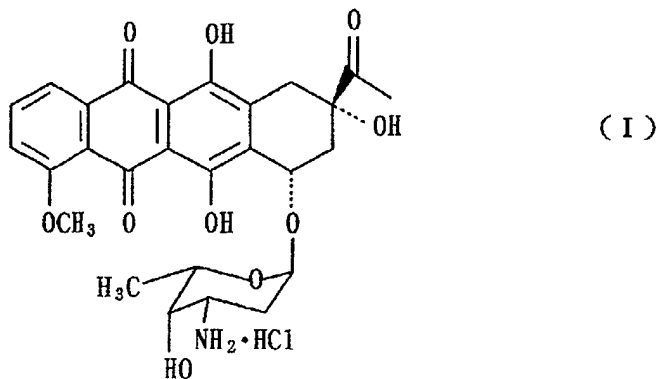
6.18、7.88、9.82、11.60、13.30、15.80、20.88

および23.12

を有する結晶質。

【請求項2】 次式 (I)

【化2】



で表されるアントラサイクリン抗生物質の含有溶液から請求項1記載の結晶質を

製造する方法であって、

前記含有溶液が前記抗生物質の貧溶媒と該貧溶媒に相溶性であり、かつ該抗生物質を溶解しうる溶媒との組み合わせからなる溶媒系を用いて調製されたものであり、そして該溶液が晶析法に供される段階を含んでなる方法。

【請求項3】 前記貧溶媒が1-ブタノール及び1-ブタノール/アセトンからなる群より選ばれる請求項2記載の方法。

【請求項4】 前記貧溶媒が1-ブタノール及び1-ブタノール/アセトンからなる群より選ばれ、そして貧溶媒と組み合わせられる溶媒が水、メタノール、エタノール及びこれらのいずれか2種以上の混合物からなる群より選ばれる、請求項2記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アントラサイクリン抗生物質の新規な結晶質およびその製造方法に関する。

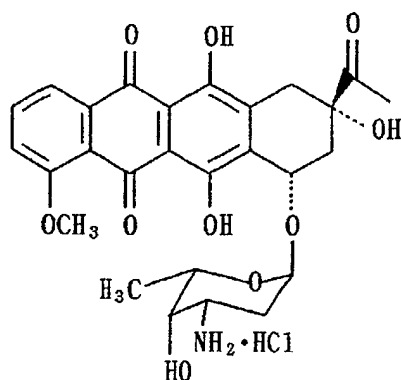
【0002】

【従来の技術】

次式 (I)

【0003】

【化3】



(I)

【0004】

で表されるアントラサイクリン抗生物質であるダウノマイシン（また、ダウノルビシンとも称されている）（以下、DMと略記する）は、放線菌の培養液から得られることが知られており、実験動物腫瘍に対して広域抗癌スペクトルを有する。そして、現に、癌化学療法剤として臨床的にも広く利用されている。

【0005】

しかし、提供されているDMの原薬（塩酸DM）は、非晶質粉末であるか、あるいは一応結晶質に分類されとしても吸湿性が高くしかも安定性に劣るものにすぎない。DMを医薬品として製剤化するとの観点に立てば、その最終原末であるか否かを問わず、中間製品であっても、それらが備える物理または化学的性質は重要な意義をもつことになる。例えば、化学的安定性に劣る場合には保存に厳重な注意を要することになり、吸湿性が高いと取り扱いが困難となり、また残存溶媒が認められる場合には、医薬品としての用途を考慮すると、致命的な短所にもなりかねないからである。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

すなわち、本発明の目的は少なくとも化学的安定性に優れ、好ましくは、さらに吸湿性が低くしかも残存溶媒が許容量である塩酸DMの固形製品を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく検討を重ねてきたところ、容易に製造できる塩酸DMの特定の結晶形態が優れた化学的安定性を示し、またその中の一種は吸湿性が低く、残存溶媒の問題も解消できることを見出した。

【0008】

したがって、本発明によれば、塩酸DMの結晶質であって、X線粉末回析法により測定した場合の特徴的な $2\theta$ 値（°）として、少なくとも

6.18、7.88、9.82、11.60、13.30、15.80、20.88

および23.12

を有する結晶質が提供される。

【0009】

また本発明によれば、塩酸DMの含有溶液から上記結晶質を製造する方法であって、

前記含有溶液が前記抗生物質の貧溶媒と該貧溶媒に相溶性であり、かつ該抗生物質を溶解しうる溶媒との組み合わせからなる溶媒系を用いて調製されたものであり、そして該溶液が晶析法に供される段階を含んでなる方法、も提供される。

【0010】

【発明の具体的な記述】

本発明による塩酸DMの結晶質は、具体的には、X線粉末回析法（デバイーシェラー法）により測定した場合に、特徴的 $2\theta$ 値（°）として、少なくとも

6.18、7.88、9.82、11.60、13.30、15.80、20.88

および23.12

を有する点に特徴がある（図1のb）が塩酸DMのX線粉末回析法の結果である）。

【0011】

本発明に従う結晶質は、無定形粉末（図1のa）、d）、e）、f）に相当）および一応結晶質と認められるもの（図1のc）、g）、h）に相当）と、それらの結晶形態が明確に区別される。そして後述するように、b）の結晶質は、吸湿性、残留溶媒および化学的安定性の両方において、極めて優れた特性を有する。

【0012】

本発明に従う、前記結晶質の製造方法は、限定されるものでないが、一般的に相対純度が90%を超える塩酸DM粉末を、該DMを溶解しうる溶媒に溶解して溶液を形成した後、該溶媒と相溶性であるが、DMに対しては貧溶媒である溶媒を前記溶液に添加して晶析させる工程を含んでなる。

【0013】

前記貧溶媒としては、少なくとも1-ブタノールを含む溶媒を用いることが重要であり、かような溶媒の典型的な例として、1-ブタノール単独または1-ブ

タノール／アセトンの混合溶媒が挙げられる。一方、DMを溶解しうる溶媒としては、DMを溶解することができ、そして前記溶媒と相溶性であって、本発明の目的に沿うものであれば、いずれの溶媒も使用できる。限定されるものでないが、かような溶媒の典型例としては、水、メタノール、エタノール及びこれらの2種以上の混合物が挙げられる。

【0014】

以下、本発明の製造方法の好ましい例を引用すれば、相対純度が90%を超える塩酸DM粉末をメタノールに溶解して溶液を形成（例えば、前記塩酸DM粉末対メタノールを重量比で、1:5～1:20にて用いる）した後、1-ブタノールまたは1-ブタノールとアセトンの混合液（アセトンの比率が約60%まで）をメタノールに対して約1～20倍量の割合で前記溶液に添加して晶析させる工程を含んでなる。

【0015】

なお、本明細書で用いる、例えば、メタノール／1-ブタノールの表示は、メタノールと1-ブタノールが組み合わさって使用されることを意味する。したがって、本発明によれば、塩酸DM粉末を溶解される溶媒として、メタノール単独または塩酸DM粉末を溶解できる範囲内で、メタノールと1-ブタノールの混合液、メタノールと1-ブタノールとアセトンの混合液を用いることができる。こうして得られる塩酸DM溶液は、次いで、晶析用の溶媒として、1-ブタノールまたは1-ブタノールとアセトンが添加され、結晶質塩酸DMが形成される。この晶析段階は、前記の晶析用の溶媒が添加された後、好ましくは、室温（18～27℃）で、また必要により冷却（約5℃）して、静置することによって行うことができる。こうして析出してくる結晶質塩酸DMは、それ自体既知の濾過または遠心処理にかけて採取することができる。

【0016】

塩酸DMは市販品として入手できるし、また特開昭59-21394号公報に記載の方法に従って調製できる。本発明方法の出発原料としては、本発明の目的に沿う限りどのような方法によって得たものでも用いることができるが、その純度は一般的に、90%以上、好ましくは95%以上のものを用いるのが好適であ



る。

【0017】

【実施例】

以下、例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明をこれらの例のいずれかに限定することを意図するものでない。

【0018】

例1（比較例）

2gの塩酸DMをメタノール20mLに溶解した。室温下、この溶液にアセトン200mLを添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥（60℃、16時間、減圧下）することにより赤褐色の粉末1.2gを得た。この粉末のX線粉末回析法の測定結果は、図1のa）のとおりであった。なお、測定条件は、ステップ角度0.02°、計数時間1.0秒、管電圧40.0kV、管電流20.0mAによる（以下同じ）。

【0019】

例2（本発明）

2gの塩酸DMをメタノール20mLに溶解した。室温下、この溶液に1-ブタノール200mLを添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥（60℃、16時間、減圧下）することにより赤褐色の結晶性粉末1.4gを得た。この粉末のX線粉末回析法の測定結果は、図1のb）のとおりであった。

【0020】

例3（比較例）

2gの塩酸DMをメタノール20mLに溶解した。室温下、この溶液にエタノール200mLを添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥（60℃、16時間、減圧下）することにより赤褐色の結晶性粉末0.9gを得た。この粉末のX線粉末回析法の測定結果は、図1のc）のとおりであった。

【0021】

例4（比較例）

2gの塩酸DMをメタノール20mLに溶解した。室温下、この溶液にジエチルエーテル200mLを添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥（6

0℃、16時間、減圧下)することにより赤褐色の粉末1.5gを得た。この粉末のX線粉末回析法の測定結果は、図1のd)のとおりであった。

【0022】

例5 (比較例)

2gの塩酸DMをメタノール20mLに溶解した。室温下、この溶液に1-ブ  
ロパノール200mLを添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥(6  
0℃、16時間、減圧下)することにより赤褐色の粉末0.9gを得た。この粉  
末のX線粉末回析法の測定結果は、図1のe)のとおりであった。

【0023】

例6 (比較例)

2gの塩酸DMをメタノール20mLに溶解した。室温下、この溶液に2-ブ  
ロパノール200mLを添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥(6  
0℃、16時間、減圧下)することにより赤褐色の粉末1.3gを得た。この粉  
末のX線粉末回析法の測定結果は、図1のf)のとおりであった。

【0024】

例7 (比較例)

2gの塩酸DMをメタノール20mLに溶解した。室温下、この溶液にn-ヘ  
キサン200mLを添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥(60℃  
、16時間、減圧下)することにより赤褐色の結晶性粉末1.3gを得た。この  
粉末のX線粉末回析法の測定結果は、図1のg)のとおりであった。

【0025】

例8 (比較例)

2gの塩酸DMをメタノール20mLに溶解した。室温下、この溶液にイソブ  
ロピルエーテル200mLを添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥  
(60℃、16時間、減圧下)することにより赤褐色の結晶性粉末1.6gを得  
た。この粉末のX線粉末回析法の測定結果は、図1のh)のとおりであった。

【0026】

例9 (本発明)

0.5gの塩酸DMをメタノール5mLに溶解した。室温下、この溶液に1-

ブタノールとアセトンの混液（2：3）50 mLを添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥（60℃、16時間、減圧下）することにより赤褐色の結晶性粉末0.28 gを得た。この粉末のX線粉末回析法の測定結果は、図1のb

）のとおりであった。例10：吸湿性試験

例1～8で得られた粉末（または結晶）を、それぞれ30℃、相対湿度32～91%の条件下に保存し、定常になるまで水分含量を測定した。水分の増減量から計算した臨界相対湿度を下記に示す。

【0027】

【表1】

粉末	例1	例2	例3	例4	例5	例6	例7	例8
臨界相対湿度(%)	34	73	41	28	29	29	41	53

【0028】

上記より、例2（本発明）で得られる結晶質塩酸DMは吸湿性が極めて低いことが認められる。

【0029】

例11：化学的安定性試験

例10で使用したのと同じ試料を、それぞれ60℃の条件下に1ヶ月間気密容器中で保存し、類縁化合物の出現量をHPLCで分析定量し、試料中の含量を算出した。結果を下記に示す。

【0030】

【表2】

粉末	例1	例2	例3	例4	例5	例6	例7	例8
DMの残存率(%)	91.4	100	97.1	90.4	97.5	94.2	97.2	96.5

【0031】

上記より、例2の結晶性粉末は優れた化学的安定性を有することが認められる

特平 9-350157

【0032】

HPLC分析条件

カラム: YMC A-312 (ODS) (ワイ・エム・シー社製)

移動相: アセトニトリル-水 (38:62) (pH2.2、リン酸で)

流速: 約1.5 ml/min

検出: 254 nm

例12: 残存溶媒

例10で使用したのと同じ試料を、それぞれガスクロマトグラフィー (GC分析) にかけて、残存溶媒量を測定した。結果を下記に示す。

【0033】

【表3】

結晶形態

粉末	例1	例2	例3	例4	例5	例6	例7	例8
残存溶媒(%)	0.14	0.40	0.03	0.50	0.19	0.18	0.05	0.95

【0034】

上記より、例2の結晶性粉末は特に残存溶媒が少ないことが認められる。

【0035】

GC分析条件

操作条件

検出器 : 水素炎イオン化検出器

カラム : 島津CBP 10-S25-050

カラム温度 : 40℃で5分間実施し、次いで5分間で80℃に昇温維持する。

【0036】

気化室温度 : 200° 付近の一定温度

キャリアーガス: ヘリウム

流 量 : 内標準物質（ジオキサン）の保持時間が約6分になるような  
一定流量

【0037】

【発明の効果】

本発明によれば、化学的安定性および抗吸湿性に優れた塩酸DMの結晶質が提供されるとともに、そのような結晶質の簡易な製造方法も提供される。

【図面の簡単な説明】

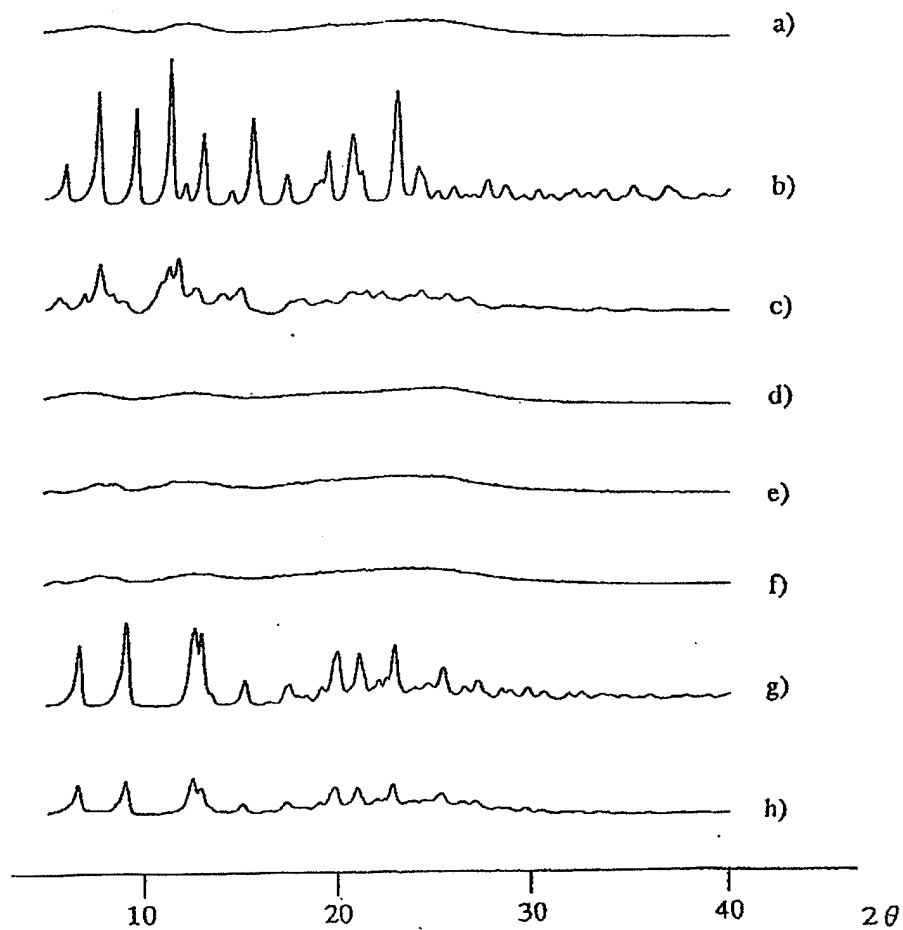
【図1】

塩酸DMの粉末および各種結晶形態のX線粉末回析法による測定結果を示すチャートである。b)が本発明に従う結晶質に由来するものであり、その他はすべて比較粉末に由来するものである。

特平 9-350157

【書類名】 図面

【図1】



特平 9-350157

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 化学的安定性に優れるアントラサイクリン抗生物質の固形製品及びその製造方法の提供。

【解決手段】 X線粉末回析法により測定した場合に、特定の特徴的な $2\theta$ 値を有するアントラサイクリン抗生物質の結晶質。この結晶質の製造方法は、該抗生物質に対する特定の貧溶媒と溶解性溶媒の組み合わせ使用による晶析工程を含む。でなる。

【選択図】 なし

特平 9-350157

【書類名】  
【訂正書類】

職権訂正データ  
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000001915

【住所又は居所】

東京都中央区京橋1丁目5番8号

【氏名又は名称】

メルシャン株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100060782

【住所又は居所】

東京都港区赤坂1-9-15 日本自転車会館内

【氏名又は名称】

小田島 平吉

【代理人】

申請人

【識別番号】

100094293

【住所又は居所】

東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館

小田島特許事務所

【氏名又は名称】

藤井 幸喜



特平 9-350157

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001915]

1. 変更年月日	1990年 8月 8日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区京橋1丁目5番8号
氏 名	メルシャン株式会社